

## IMPROVED METHOD FOR PREPARATION OF REBAMIPIDE

**Publication number:** JP2004131506  
**Publication date:** 2004-04-30  
**Inventor:** BUN EIGO; KA TAIGI; KIM KOSEN; LEE JAE CHUL; LEE SOTETSU; CHO EIKITSU; LEE KANJUN  
**Applicant:** HANMI PHARM IND CO LTD  
**Classification:**  
- international: C07D215/22; C07B61/00; C07D215/00; C07B61/00; (IPC1-7): C07B61/00; C07D215/22  
- european:  
**Application number:** JP20030353221 20031014  
**Priority number(s):** KR20020062058 20021011

**Report a data error here**

### Abstract of JP2004131506

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for preparation of rebamipide which is a therapeutic agent for gastric ulcer, and specified in formula (1).  
**SOLUTION:** The method for preparation of rebamipide specified in formula (1) comprises a step reacting a halomethylcarbostyryl compound and diethylmalonate and then adding a base to the reaction product to produce an acetylcarbostyryl compound by decarboxylation, a step producing a carbostyrylamino acid compound by deprotecting the acetylcarbostyryl compound in a mixture of hydrochloric acid-acetic acid, and an acylation step. The method allows an easy preparation of the rebamipide specified in formula (1) in a mild condition with high yield and purity as compared to conventional methods.

**COPYRIGHT:** (C)2004,JPO

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-131506

(P2004-131506A)

(43) 公開日 平成16年4月30日 (2004.4.30)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>C07D 215/22  
// C07B 61/00

F 1

C07D 215/22

C07B 61/00 300

テーマコード (参考)

4C031

4H039

審査請求 有 請求項の数 8 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2003-353221 (P2003-353221)  
 (22) 出願日 平成15年10月14日 (2003.10.14)  
 (31) 優先権主張番号 2002-062058  
 (32) 優先日 平成14年10月11日 (2002.10.11)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(71) 出願人 599139534  
 ハンミ ファーム. シーオー., エル  
 ティーディー.  
 大韓民国 キョンギド ファソングン パ  
 ルタンミョン ハゾリ 893-5  
 (74) 代理人 100058479  
 弁理士 鈴江 武彦  
 (74) 代理人 100091351  
 弁理士 河野 哲  
 (74) 代理人 100088683  
 弁理士 中村 誠  
 (74) 代理人 100108855  
 弁理士 蔵田 昌俊  
 (74) 代理人 100075672  
 弁理士 峰 隆司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レバミピドの改善された製造方法

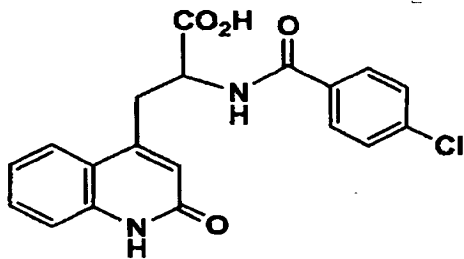
## (57) 【要約】

【課題】 胃潰瘍治療剤である下記式 (1) のレバミピドの製造方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、ハロメチルカルボスチリル化合物とジエチルマロネート化合物を反応させた後、反応物に塩基を加えて脱炭酸させてアセチルカルボスチリル化合物を製造した後、塩酸-酢酸の混合液中でアセチルカルボスチリル化合物を脱保護させてカルボスチリルアミノ酸化合物を製造し、アシル化反応させることを特徴とする。本発明によれば、従来の方法に比べて緩和な条件下で下記式 (1) のレバミピド化合物を高収率および高純度で容易に製造できる。

【化1】

&lt;式1&gt;



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1) 式(2)のハロメチルカルボスチリル化合物と式(4)のジエチルマロネート化合物を反応させた後、塩基を加えて脱炭酸させて式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を得る段階；

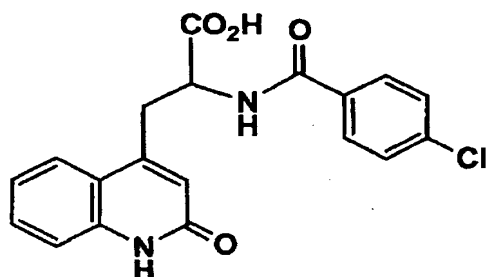
2) 塩酸-酢酸の混合液中で式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を脱保護させて式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物を得る段階；および

3) 式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物をアシル化反応させて式(1)のレバミピドを得る段階を含むことを特徴とする、式(1)のレバミピドの製造方法。

## 【化 1】

10

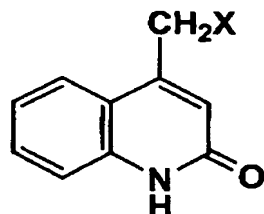
## &lt;式 1&gt;



20

## 【化 2】

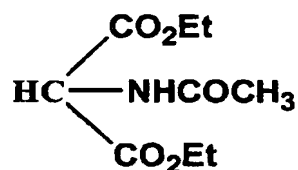
## &lt;式 2&gt;



30

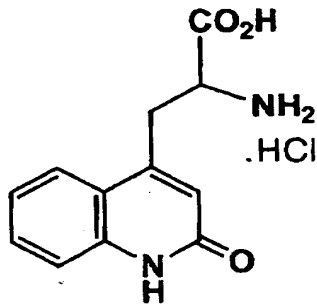
## 【化 3】

## &lt;式 4&gt;



40

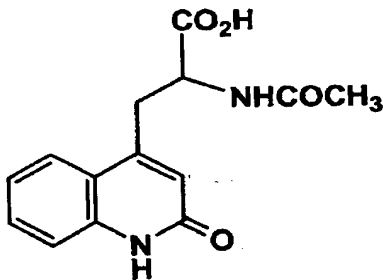
【化 4】  
 <式 6>



10

(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素である。)

【化 5】  
 <式 12>



20

【請求項 2】

段階 1) の塩基が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムであることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 3】

段階 1) の塩基を式 (2) のハロメチルカルボスチリル 1.0 当量に対して 1.5 ~ 3.0 当量で用いることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

段階 2) の塩酸-酢酸の混合体積比が 1.0 : 0.5 ~ 3.0 であることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

段階 2) の塩酸-酢酸の混合体積比が 1.0 : 1.0 であることを特徴とする請求項 4 記載の方法。

40

【請求項 6】

段階 2) の塩酸-酢酸の混合液を式 (12) のアセチルカルボスチリル化合物 1.0 重量部に対して 1.5 ~ 4.0 重量部で用いることを特徴とする請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

段階 2) の塩酸-酢酸の混合液を式 (12) のアセチルカルボスチリル化合物 1.0 重量部に対して 2.0 ~ 2.5 重量部で用いることを特徴とする請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項によって製造された式 (12) のアセチルカルボスチリル化合物。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、レバミピドを既存の方法に比べて緩和した条件下で容易に製造できる改善された製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

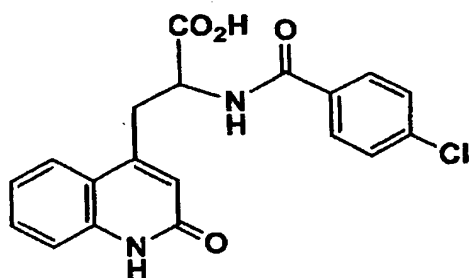
レバミピドは、下記式(1)のカルボスチリル化合物(2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-[2-(1H)-キノリノン-4-イル]プロピオン酸)であって、胃潰瘍、急性胃炎、または慢性胃炎の急性悪化期に現れる胃粘膜病変に対する優れた治療効果を示す薬剤である。

10

## 【0003】

## 【化6】

## &lt;式1&gt;



20

## 【0004】

この薬剤は、PGE<sub>2</sub> 生合成を促進させて粘液を増加させることにより胃粘膜を保護し、細胞増殖を促進させ、特に、ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) 菌に感染した患者において胃粘膜細胞に対する菌の粘着および浸潤を抑制することにより胃炎症を抑制する特徴を有する。

30

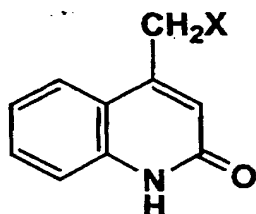
## 【0005】

レバミピドの従来の製造方法として、特許文献1(韓国特許公報第90-6401号)には下記反応式1に示すように、式(2)の一般式で表される化合物の一種である式(3)のプロモメチルカルボスチリルをナトリウムエトキシドを用いて式(4)のジエチルアセトアミドマロネートと反応させて式(5)のマロネートカルボスチリル化合物を得、この化合物を塩酸中で脱炭酸化させて式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物を製造した後、4-クロロベンゾイルクロリドとアシル化反応させて目的とする式(1)のレバミピドを製造する方法が提示されている。

## 【0006】

【化 7】

&lt;式 2&gt;

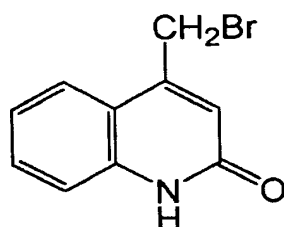


10

【 0 0 0 7】

【化 8】

&lt;式 3&gt;

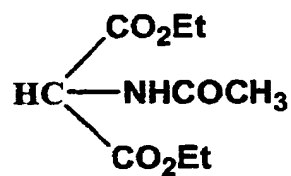


20

【 0 0 0 8】

【化 9】

&lt;式 4&gt;

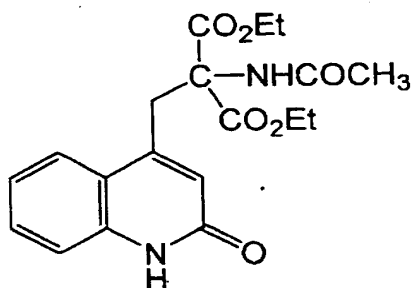


30

【 0 0 0 9】

【化 1 0】

&lt;式 5&gt;



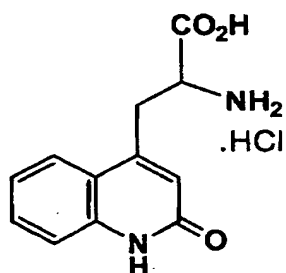
40

【 0 0 1 0】

50

【化 1 1】

&lt;式 6&gt;

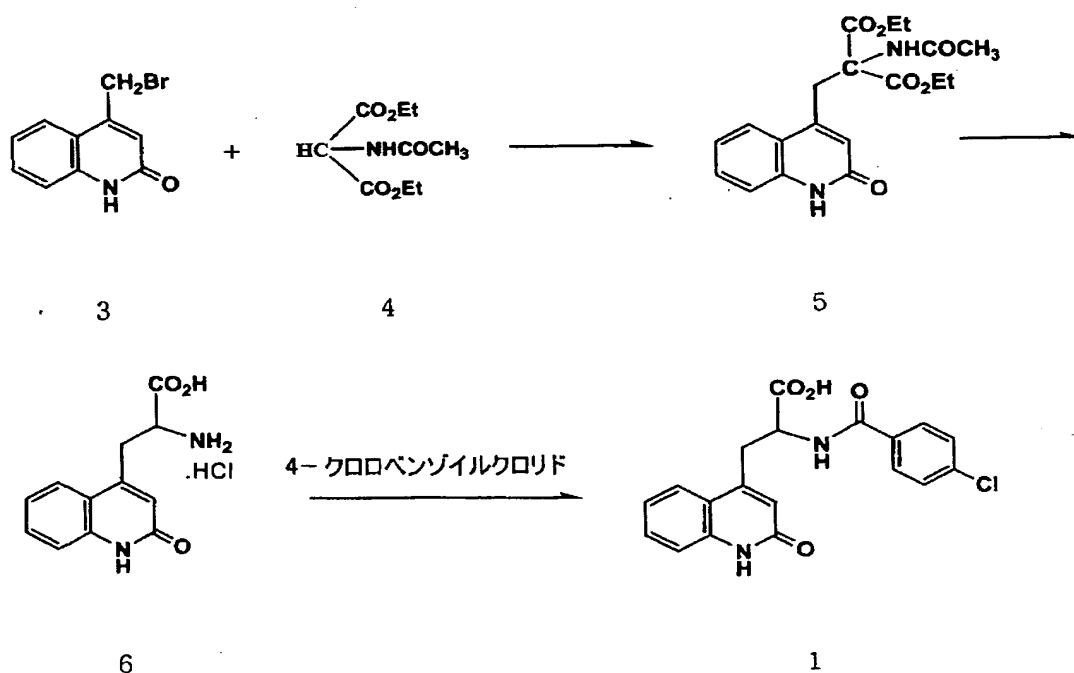


10

(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素である。)

【 0 0 1 1】

【化 1 2】

反応式 1

20

30

40

【 0 0 1 2】

しかし、この方法は、ナトリウムエトキシドを用いて式(5)のマロネートカルボスチリル化合物を製造する段階において、反応後処理時、水によってナトリウムエトキシドが水酸化ナトリウムに転換され、この水酸化ナトリウムがマロネートカルボスチリル化合物を部分的に加水分解し、加水分解された化合物は、マロネートカルボスチリルが脱炭酸した化合物のナトリウム体として反応混合物に溶解し、濾過時口液に残るので、目的とする生産物の収率が69%程度しかないという問題がある。また、式(5)のマロネートカルボスチリル化合物の脱炭酸過程において、20%の高濃度塩酸を反応物に対して30倍の過量で使用し、9時間還流反応させなければならない製造工程上の非効率性が指摘さ

50

れている。したがって、過量の塩酸を使用することによって引き起される環境問題とともに商業的規模で生産する場合、反応後反応混合物から多量の水を減圧下で除去しなければならないという製造工程上の問題がある。特に、脱炭酸反応が進行するにつれて放出される二酸化炭素の量と噴出速度が突発的であるため、大量生産に反応液が反応器から逆流しやすいという点と、また、長時間反応後の目的とする産物の純度が低く、次のアシル化反応段階での収率や純度が低下するという問題もある。

【0013】

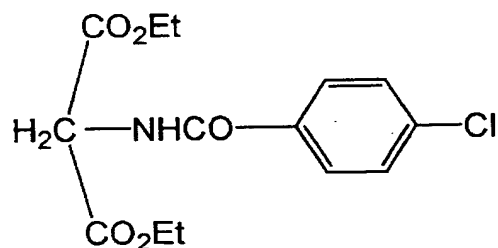
一方、特許文献2（韓国特許公報第2002-38466号）には、反応式2に示すように、式（7）のジエチル4-クロロベンゾイルアミノマロネートを式（3）のプロモメチルカルボスチリルと反応させて式（8）のマロン酸エステルカルボスチリル化合物を製造した後、強塩基中で脱炭酸反応させて式（1）のレバミピドを製造する方法が提示されている。

10

【0014】

【化13】

<式7>

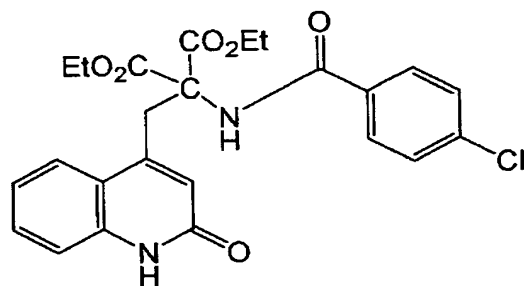


20

【0015】

【化14】

<式8>



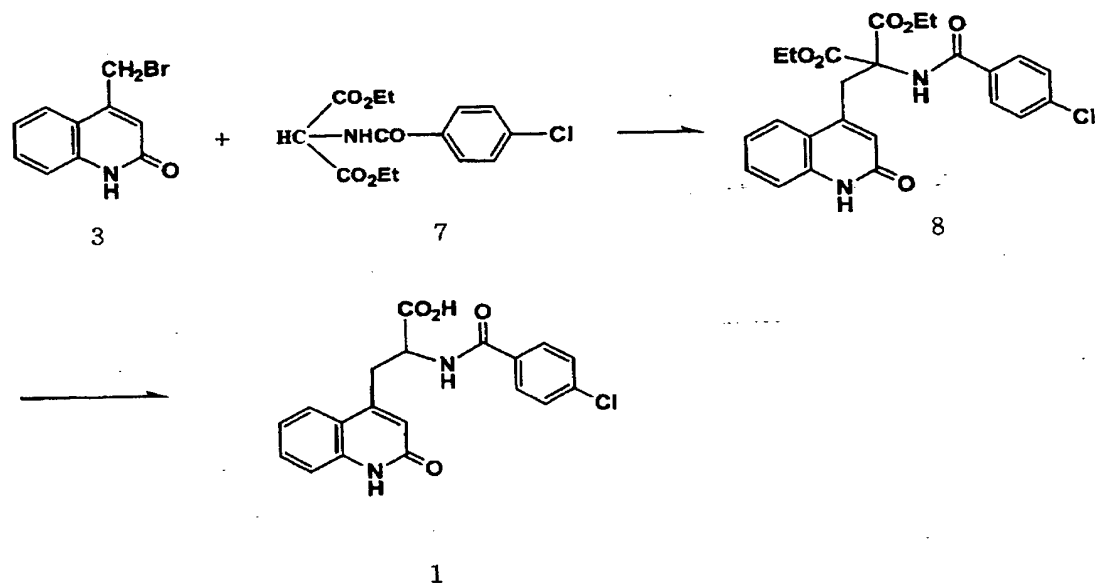
30

【0016】

40



【化15】

反応式2

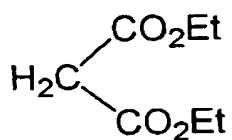
【0017】

上記製造方法は、アミノマロネートのアミノ基を4-クロロベンゾイルによってアシル基に置換した式(7)のマロネート化合物を用いることに最も大きな特徴がある。強塩基を用いた脱炭酸反応時、アミド結合は保存されながら、選択的に脱炭酸反応が起こり、目的とするレバミピドを高収率で得られるという長所があるが、下記反応式3のように、前記反応式2で用いられる式(7)の化合物を製造するために、式(9)のマロネート化合物を窒化ナトリウム-酢酸で反応させて式(10)の2-ヒドロキシイミノマロネートを製造し、これを亜鉛などのような還元剤と反応させて式(11)のアミン化合物を製造した後、4-クロロベンゾイルクロリドと反応させるという煩わしい別途の多段階工程を要するという短所がある。

【0018】

【化16】

&lt;式9&gt;



【0019】

10

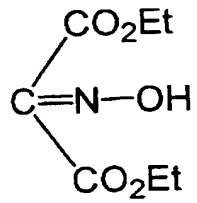
20

30

40

【化 17】

&lt;式 10&gt;

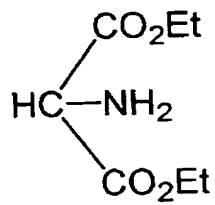


10

【 0 0 2 0 】

【化 18】

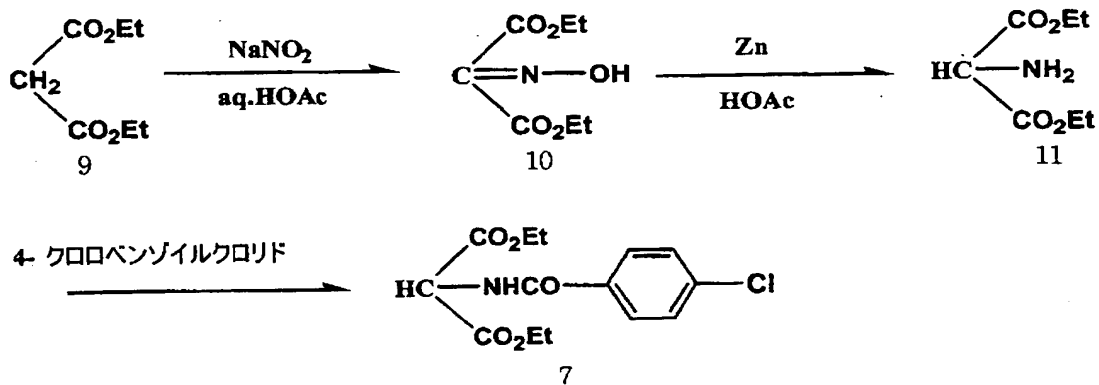
&lt;式 11&gt;



20

【 0 0 2 1 】

【化 19】

反応式 3

30

40

【 0 0 2 2 】

【特許文献 1】 韓国特許公報第 90-6401号

【 0 0 2 3 】

【特許文献 2】 韓国特許公報第 2002-38466号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 2 4 】

50

したがって、本発明の目的は、レバミピドをより容易に高収率および高純度で製造できる改善された方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0025】

本発明の一実施態様によって、本発明では、

1) 式(2)のハロメチルカルボスチリル化合物と式(4)のジエチルマロネート化合物を反応させた後、塩基を加えて脱炭酸させて下記式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を得る段階；

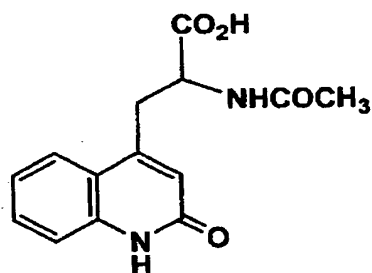
2) 塩酸-酢酸の混合液中で式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を脱保護させて式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物を得る段階；および

3) 式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物をアシル化反応させて式(1)のレバミピドを得る段階を含む、式(1)のレバミピドの製造方法が提供される。

【0026】

【化20】

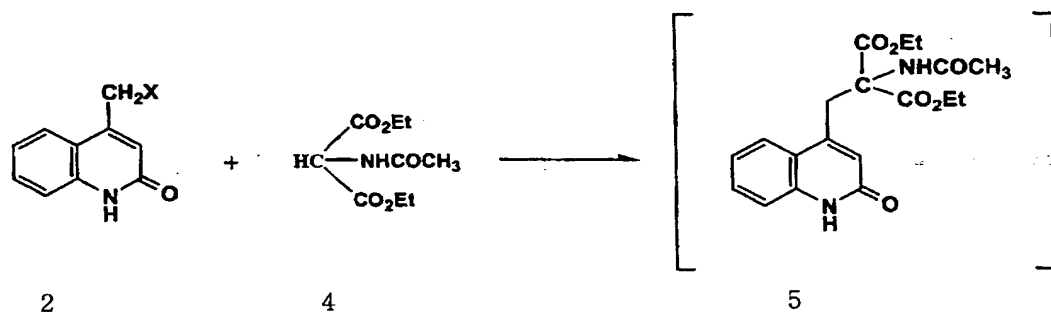
<式12>



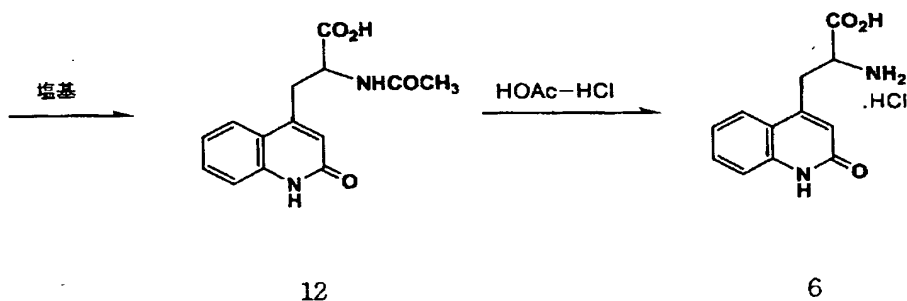
【0027】

【化 2 1】

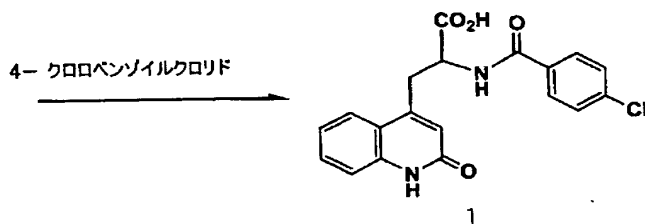
## 反応式 4



10



20



30

## 【発明の効果】

## 【0028】

本発明に係るレバミピドの製造方法は、脱炭酸反応時二酸化炭素の放出が均一に起こり、大量生産時に工程の制御が容易であり、塩酸-酢酸の混合物を用いて効率的に脱保護反応を行うことにより、高収率および高純度でレバミピドを製造できる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0029】

以下、本発明をより詳細に説明する。

## 【0030】

本発明によれば、式(1)のレバミピドは前記反応式4のように3段階の反応を経て高収率で得られる。

1) 式(2)のハロメチルカルボスチリル化合物と式(4)のジエチルマロネート化合物を、たとえば、ナトリウムエトキシド中で反応させると、式(5)のようなマロネートカルボスチリル化合物が生成するが、これを分離せずに反応混合物に直接塩基を加えて脱炭酸させることにより、式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を得る。

2) 前記式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を適切な比率で混合した塩酸-酢酸の混合液中で脱保護させて式(6)のアミノ酸化合物を得る。

40

50

3) 前記式(6)のアミノ酸化合物を、たとえば、4-クロロベンゾイルクロリドでアシル化することにより、式(1)のレバミピドを得る。

【0031】

すなわち、本発明に係る方法は、従来の方法とは異なり、段階1)で式(5)のマロネートカルボスチリル化合物が生成するが、これを濾過せずに、反応物に強塩基を直接加えて脱炭酸させて新規な中間体である式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を得た後、これをさらに脱保護させることにより、式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物を得ることを特徴とする。但し、段階1)は従来の方法に従って行ってもよい。

【0032】

本発明の方法において、段階2)のように式(12)のアセチルカルボスチリル化合物を製造するに用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどがあり、このうち、水酸化カリウムが好ましい。塩基は式(2)のハロメチルカルボスチリル1当量に対して1.5~3.0当量を使用してもよく、2.0~2.5当量を使用することが好ましい。この際、脱炭酸反応温度は60~95℃、好ましくは85~90℃であり、反応時間は約3時間~5時間である。

【0033】

また、本発明の方法の段階3)に従って式(12)のアセチルカルボスチリル化合物のアセチル基を脱保護させるに用いられる塩酸-酢酸の混合液は式(12)のアセチルカルボスチリル化合物1.0重量部に対して1.5~4.0重量部を使用してもよく、特に、2.0~2.5重量部が好ましい。塩酸-酢酸の混合液は1.0:0.5~3.0の体積比で混合されたものを使用してもよく、特に、1.0:1.0の体積比で混合されたものが好ましい。この際、脱保護反応の温度は80~110℃が好ましく、特に、95~105℃が好ましく、反応時間は約3時間~4時間である。

【0034】

本発明のレバミピドの製造方法では、脱炭酸反応において二酸化炭素の放出が急激に起こる従来の方法(韓国特許公報第90-6401号)に比べてその放出が反応全体にわたって均一に徐々に起こるため、大規模な工程を行っても全く問題とならず、特に、式(5)のマロネートカルボスチリル化合物を分離せずに直接脱炭酸させた後中和させることにより、従来技術における問題、すなわち、濾液に失われるナトリウム体の損失を完全に防ぐことができるので、収率が著しく向上する。

【0035】

また、従来技術は、脱炭酸とアミノ保護基であるアセチル基を同時に除去するために20%塩酸を反応物に対して30倍の過量で使用し、9時間も還流しなければならないが、本発明の方法による場合、塩酸-酢酸の混合物を反応物に対してただ1.5~4.0倍のみを使用しても3時間程度の短い反応時間内に脱保護反応を終了させることができ、最終産物であるカルボスチリルアミノ酸化合物を96~98%の高収率で得られる。

【0036】

また、反応式1のような従来の方法は、式(3)のプロモメチルカルボスチリル化合物から式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物を得る段階別収率が各々69%および83%で、二つの段階の統合収率が57%に過ぎないが、本発明の方法ではカルボスチリルアミノ酸化合物を94~96%の収率で得られる。

【0037】

のみならず、本発明の方法に従って製造された式(6)のカルボスチリルアミノ酸化合物は96%以上の高純度であるので、次のアシル化反応段階では、従来の方法(73%収率)に比べて20%程度高い93%以上の高収率でレバミピドを製造できる。

【0038】

したがって、プロモメチルカルボスチリル化合物を出発物質として式(1)のレバミピドを製造する総合収率をみると、従来の方法(韓国特許公報第90-6401号方法)は42%に過ぎないが、本発明の製造方法による場合、87~89%であって、100%以上向上することが分かり、このような収率の向上は結果として製造コストを格段と低める

効果が得られる。

# 【0039】

このように本発明に係る方法は、工程が簡単で、かつ非常に効率的であり、製造コストを大幅低めることができるより改善された方法であると言える。

# 【実施例】

# 【0040】

以下、本発明を下記実施例によってさらに詳細に説明する。ただし、これらは本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲を制限しない。

# 【0041】

【実施例1】 2-アセチルアミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(式(12))の製造 10

無水エタノール200lにナトリウムエトキシド9.0kgを加え、ジエチルアセトアミドマロネート(式(4))20kgを加えた後、常温で5分間攪拌した。次いで、4-ブromoメチルカルボスチリル化合物(式(3))20kgを加え、2時間加熱還流した。反応が進行するにつれてマロネートカルボスチリル化合物(式(5))が徐々に析出し始めると、反応温度を室温に低め、水酸化カリウム10kgを水200lに溶解した水溶液を徐々に加えた後、3時間加熱還流した。次いで、エタノールを減圧蒸留して除去した後、水200lを加え、濃塩酸20lを水20lに希釈した塩酸水溶液を加えた。反応液が酸性になり、微白色の固体が生成した後常温で20分間攪拌し、濾過した後水100lで洗浄し、乾風で乾燥して標題化合物22.6kg(収率:98%)を白色の固体として得た。生成した標題化合物の物性およびNMR測定結果を以下の通りである。 20

融点: 275~276℃

<sup>1</sup>H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.7(Bs, 1H), 8.24(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.40(t, 1H), 7.24(d, 1H), 7.14(t, 1H), 6.30(s, 1H), 4.44(bt, 1H), 3.24(d, 1H), 2.93(d, 1H), 1.70(s, 3H)

# 【0042】

【実施例2】 2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸-塩酸塩二水和物(式(6))の製造

酢酸30lおよび濃塩酸30lに実施例1で製造された2-アセチルアミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(式(12))の化合物)22.6kgを加えて溶解した後、反応液を100~105℃で3時間加熱還流した。温度を40℃以下に低めた後、反応液にアセトン120lを加え、常温で1時間攪拌した。生成した白色の固体を濾過した後アセトン60lで洗浄し、乾風で乾燥して標題化合物24.0kg(収率:96%)を白色の固体として得た。生成した標題化合物の物性およびNMR測定結果は以下の通りである。 30

融点: 196~198℃

水分: 12.5%

HPLC分析: 純度96.9%

<sup>1</sup>H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.7(Bs, 1H), 8.50(bs, 2H), 7.74(d, 1H), 7.41(t, 1H), 7.27(d, 1H), 7.11(t, 1H), 6.40(s, 1H), 4.00(t, 1H), 3.30(d, 2H) 40

# 【0043】

【実施例3】 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸-1/2水和物(式(1):レバミピド)の製造

炭酸カリウム54.6kgを水360lに溶解し、アセトン300lを加えた。実施例2で製造された2-アミノ-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・塩酸塩・二水和物24kgを加えて溶解した。次いで氷浴上で、4-クロロベンゾイルクロリド16.6kgをアセトン60lに希釈した溶液を徐々に加えた。常温で3時間攪拌した後反応液に濃塩酸54.6lを水54.6lに希釈した溶液を徐々に加えてpH1.4~1.6に酸性化した。析出された固体を濾過し、水150lで洗浄した後、酢酸エチル170lでさらに洗浄した後、50℃で24時間乾風で乾燥して標題化合物27.9kg(収率: 50

93%)を白色の固体として得た。生成した標題化合物の物性およびNMR測定結果は以下の通りである。

融点：288～290℃

水分：2.4%

HPLC分析：純度99.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ) 11.8(Bs, 1H), 8.92(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.55(d, 2H), 7.48(t, 1H), 7.30(d, 1H), 7.27(t, 1H), 6.45(s, 1H), 4.75(bt, 1H), 3.48(d, 1H), 3.20(d, 1H)

## フロントページの続き

- (74)代理人 100109830  
弁理士 福原 淑弘
- (74)代理人 100084618  
弁理士 村松 貞男
- (74)代理人 100092196  
弁理士 橋本 良郎
- (72)発明者 文 榮護  
大韓民国、京畿道 4 4 2 - 4 7 0 水原市八達区靈通洞ファンゴルマウル住公アパートメント 1 4 6  
- 1 2 0 3
- (72)発明者 河 泰曦  
大韓民国、京畿道 4 4 2 - 4 7 0 水原市八達区靈通洞 9 6 4 - 5 シンナムシル 5 1 2 - 1 5 0 4
- (72)発明者 金 弘先  
大韓民国、ソウル特別市 1 3 1 - 1 2 1 中浪区中和 1 洞 2 9 0 - 3 0
- (72)発明者 李 在哲  
大韓民国、京畿道 4 4 0 - 8 4 9 水原市長安区棗園洞 7 8 1 ギョンウォンヨンリプ・ラ洞 1 0 1
- (72)発明者 李 曾哲  
大韓民国、京畿道 4 4 9 - 8 4 6 龍仁市水枝邑豊徳川里 1 0 6 5 シンジョンマウル 1 団地 1 1 1 -  
1 5 0 4 号
- (72)発明者 張 永侑  
大韓民国、ソウル特別市 1 3 8 - 1 8 0 松坡区三田洞 3 4 - 4 番地
- (72)発明者 李 寛淳  
大韓民国、ソウル特別市 1 3 8 - 7 3 9 松坡区梧琴洞ウチャンアパートメント 3 - 4 0 4
- F ターム(参考) 4C031 EA08  
4H039 CA71 CE20

【要約の続き】

【選択図】 なし